

2/9/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI  
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

014626877 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 2002-447581/200248

XRAM Acc No: C02-127867

Purification of sterol useful as an intermediate for pharmaceuticals, involves forming crystals of sterol which is then dissolved, recrystallized and purified, followed by recovering separated crystals

Patent Assignee: KANEKA CORP (KANF )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 2002080493	A	20020319	JP 2000269795	A	20000906	200248 B

Priority Applications (No Type Date): JP 2000269795 A 20000906

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 2002080493	A	4	C07J-009/00	

Abstract (Basic): JP 2002080493 A

NOVELTY - An organic solvent containing sterol is continuously supplied to lower portion of tower type crystallizer whose upper portion is provided with cooling portion (2). The supplied liquid is cooled and crystallized. The crystal formed in cooler is made to counterflow contact with supply liquid, dissolved, recrystallized and purified. Finally, crystal settled in lower portion of tower is separated and recovered.

USE - For use as intermediates in pharmaceuticals.

ADVANTAGE - The sterol is purified effectively by crystallization using tower type crystallizer.

DESCRIPTION OF DRAWING(S) - The figure shows the tower type crystallizer used for purification of sterol. (Drawing includes non-English language text).

Cooling portion (2)

Nozzle (5)

pp; 4 DwgNo 1/1

Technology Focus:

TECHNOLOGY FOCUS - ORGANIC CHEMISTRY - Preferred Process: The liquid obtained after recovering crystal of sterol is discharged from

the nozzle (5) present in the upper portion of crystallizer.

Preferred

Solvent: The organic solvent with specific gravity of 0.9 or less at

normal temperature, is aliphatic hydrocarbon and/or water-soluble alcohol (preferably hexane, heptane, octane, methyl alcohol, ethyl alcohol and/or isopropyl alcohol).

Title Terms: PURIFICATION; STEROL; USEFUL; INTERMEDIATE;

PHARMACEUTICAL;

FORMING; CRYSTAL; STEROL; DISSOLVE; RECRYSTALLISATION; PURIFICATION; FOLLOW; RECOVER; SEPARATE; CRYSTAL

Derwent Class: B01

International Patent Class (Main): C07J-009/00

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B01-C05; B01-D02

Chemical Fragment Codes (M5):

\*01\* M720 M904 M905 M910 N163 R00147-K R00147-P

\*02\* M720 M904 M905 N163 RA6DYT-K RA6DYT-P

\*03\* M720 M904 M905 M910 N163 R00498-K R00498-P

\*04\* M720 M904 M905 M910 N163 R00499-K R00499-P

Derwent Registry Numbers: 0147-P; 0147-U; 0498-P; 0498-U; 0499-P; 0499-U

Specific Compound Numbers: R00147-K; R00147-P; RA6DYT-K; RA6DYT-P; R00498-K

; R00498-P; R00499-K; R00499-P

Key Word Indexing Terms:

\*01\* 94395-1-0-0-CL, PRD 84757-4-0-0-CL, PRD 84757-2-0-0-CL, PRD  
84757-3-0-0-CL, PRD

?

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-80493

(P2002-80493A)

(43)公開日 平成14年3月19日(2002.3.19)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>  
C 07 J 9/00

識別記号

F I  
C 07 J 9/00

テマコード(参考)  
4 C 091

審査請求 未請求 請求項の数5 OL (全4頁)

(21)出願番号

特願2000-269795(P2000-269795)

(71)出願人 000000941

鎌淵化学工業株式会社

大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号

(22)出願日 平成12年9月6日(2000.9.6)

(72)発明者 河内 秀夫

兵庫県加古川市尾上町旭3-41-503

Fターム(参考) 4C091 AA01 BB06 CC01 DD01 EE04

FF01 GG01 HH01 JJ03 KK01

LL01 MM03 NN01 PA02 PA05

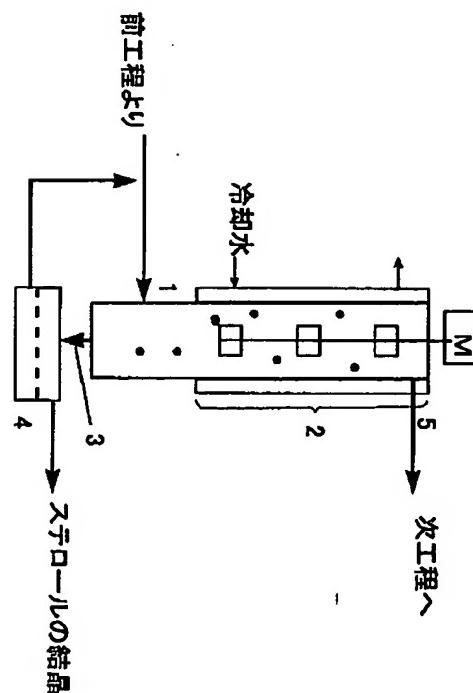
PB05 QQ01

(54)【発明の名称】 ステロール類の精製方法

(57)【要約】

【課題】 ステロール類の分離精製において、従来の回分式晶析装置を用いた方法では時間あたりの処理量を大きくすることが困難であるとともに、純度等の品質を所望のレベルに到達させるために場合によっては晶析を繰り返し実施する必要があり、操作が煩雑となるほか回収率が低下するという問題を有していた。

【解決手段】 ステロール類を含有する有機溶媒を上部に冷却部を設けた塔型晶析装置に装置下部より連続的に供給し、上部冷却部にて冷却晶析し、沈降してくる結晶と向流接觸させて結晶の溶解-再結晶を繰り返させることにより結晶を精製し、装置下部に沈降した結晶を分離回収する。



### 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ステロール類を含有する有機溶媒を、上部に冷却部を設けた塔型晶析装置に装置下部より連続的に供給し、上部冷却部にて結晶化し、沈降してくる結晶と向流接触させて結晶の溶解一再結晶を繰り返させることにより結晶を精製し、装置下部に沈降した結晶を分離回収することを特徴とするステロール類の精製方法。

【請求項 2】 ステロール類の結晶を分離回収した後の液を晶析装置の供給側に戻すことを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】 有機溶媒が常温において比重 0.9 以下の脂肪族炭化水素、水溶性アルコール、またはこれらの混合物である請求項 1 又は 2 記載の方法。

【請求項 4】 有機溶媒がヘキサン、ヘプタン、オクタン、メチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、またはこれらの混合物である請求項 1 又は 2 記載の方法。

【請求項 5】 ステロール類がコレステロール、シトステロール、またはエルゴステロールである請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の方法。

### 【発明の詳細な説明】

#### 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はステロール類の精製方法に関する。より詳細には、コレステロール、シトステロール、エルゴステロール等のステロールを高純度の結晶として取得する方法に関する。これらステロール類は、ビタミン D や医薬品等の中間体として有用な化合物である。

#### 【0002】

【従来の技術】細菌や生物細胞、酵素を用いた有用物質の生産は工業的規模で広く行われているが、生産される有用物質、いわゆるバイオ製品は温度など環境の変化に敏感で、加熱蒸発など従来からの分離精製法が適用できないものも多い。このような物質の精製分離方法としては、比較的温和な条件下で物質を結晶化させ固液分離によって分離する晶析法が有効である。コレステロール、シトステロール、エルゴステロールといったステロール類においても、従来、動物あるいは植物、または酵母より有機溶剤を用いて抽出し、その抽出液より冷却晶析によって回収することがおこなわれている。

#### 【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、従来の回分式晶析装置を用いた方法では時間あたりの処理量を大きくすることが困難であった。また、純度等の品質を所望のレベルに到達させるために場合によっては晶析を繰り返し実施する必要があり、操作が煩雑となるほか、目的物の回収にロスを生じて回収率が低下する等の問題を有していた。

【0004】本発明はこのような課題に鑑み、ステロール類の簡便で時間当たりの処理量が大きく、且つ高収率

で純度の高い結晶を得ることができる精製単離方法を提供するものである。

#### 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は、ステロール類を含有する有機溶媒を上部に冷却部を設けた塔型晶析装置に装置下部より連続的に供給し、上部冷却部にて結晶化し、沈降してくる結晶と向流接触させて結晶の溶解一再結晶を繰り返させることにより結晶を精製し、装置下部に沈降した結晶を分離回収する精製方法である。

【0006】本発明の方法においては、結晶の分離回収は公知の固液分離技術が使用でき、ステロール類を容易に回収することができる。ステロール類の結晶を分離した後の液は塔型晶析装置の上流、すなわち供給ライン側に戻すことによって回収率を高めることができる。また一方ステロール類が除かれ、装置上部より流出する液についても、この装置を複数直列に接続することによりさらにステロール類を回収でき、ロスを少なくすることが可能である。

#### 【0007】

【発明の実施の形態】以下に本発明をさらに詳細に説明する。

【0008】本発明で使用する塔型晶析装置の概略を図 1 に示す。ステロール類を含む有機溶媒は塔下部のノズル 1 より供給される。供給された液は塔上部に設けた冷却部 2 を通過する際に冷却され、ステロール類が析出、沈降する。なお、冷却部については冷却部壁面への結晶の付着を防止するために必要に応じてかきとり板付きの攪拌装置を備えることもできる。

【0009】冷却部で生成した結晶は、塔内を沈降する際に供給液と向流接触し溶解、再結晶を繰り返して精製された後、装置下部に沈降する。結晶はスラリーとしてノズル 3 より払い出され、固液分離装置 4 にて結晶が回収される。分離後の液は供給ライン側に戻される。

【0010】一方ステロール類が除かれた液は上部ノズル 5 より払い出される。本発明の装置を複数直列に接続して更に回収率を高める場合には、この部分から払い出される液を第 2 の塔型晶析装置へ供給する。なお、1 つの装置を複数の区画にわけ、上部ほどより低い温度まで冷却することで、装置を複数の装置を直列に配置するとの同様の効果を得ることも可能である。

【0011】本発明においては、結晶が塔内を沈降する際に精製度を高めるため、使用する有機溶媒は、結晶の沈降性の観点から常温において比重 0.9 以下の脂肪族炭化水素、水溶性アルコール、またはこれらの混合物から選ばれるのが好ましい。具体的にはヘキサン、ヘプタン、オクタン、メチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、またはこれらの混合物を挙げることができ、より好ましくはヘキサンである。

【0012】本発明で用いるステロール類としては、コレステロール、デスマステロール、7-デヒドロコレス

テロール、 $\alpha$ -シットステロール、 $\beta$ -シットステロール、ジヒドロー $\beta$ -シットステロール、 $\gamma$ -シットステロール、エルゴステロール、22-ジヒドロエルゴステロール等が挙げられ、好ましくはコレステロール、 $\beta$ -シットステロール、エルゴステロールである。

【0013】装置に供給するステロール溶液の濃度はステロールの種類や使用する溶媒によって一概には言えないが、例えば溶媒にヘキサンを用いる場合には、エルゴステロールでは通常0.5～20g/L、好ましくは2～10g/Lであり、コレステロールでは通常1～50g/L、好ましくは10～40g/Lである。

【0014】ステロール溶液の供給速度は、装置の容量と滞留時間に応じて適宜定めればよい。滞留時間が短すぎると析出した結晶はうまく沈降せず、逆に長すぎると装置が大きくなりすぎるという問題が生ずる。本発明における適切な平均滞留時間としては10分～5時間、好ましくは30分～2時間程度である。

#### 【0015】

【実施例】以下、本発明について実施例に基づきさらに具体的に説明するが、本発明はこのような実施例によつて何ら限定されるものではない。

【0016】(実施例1) 温度40℃、濃度4g/Lのエルゴステロールヘキサン溶液を内径30mm、高さ450mmの塔型晶析装置に連続的に供給し、エルゴステロールの回収をおこなった。晶析装置の操作は塔頂の抜き出し口温度10℃、攪拌回転速度20rpm、液供給速度10ml/min、平均滞留時間30分でおこなった。1時間20分連続運転(送液量800ml)後、液出口濃度を測定したところ2g/Lであり、1段の装置で50%のエルゴステロールが回収されていることがわかった。回収されたエルゴステロールは仕込み時の淡黄色に対して白色結晶となり、その純度をHPLCにより測定したところ、面積百分率法で99.1%であった。

#### HPLC測定条件

カラム: ナカラライテスク COSMOSIL 5C  
18-MS

250mm×4.6mm I.D.

カラム温度: 35℃

移動相: メタノール/ヘキサン=90/10(体積比)

送液速度: 1.0ml/min

検出器: V検出器 検出波長282nm

【0017】(実施例2) 温度40℃、濃度10g/Lのコレステロールヘキサン溶液を実施例1と同一の装置に連続的に供給し、コレステロールの回収をおこなつた。晶析装置の操作は塔頂の抜き出し温度5℃、攪拌回転速度20rpm(かきとり板付きの攪拌翼使用)、液供給速度6ml/min、平均滞留時間30分でおこなつた。2時間30分連続運転(送液量900ml)後、液出口濃度を測定したところ5g/Lであり、1段の装置で50%のコレステロールが回収されていることがわかった。

【0018】(比較例1) 温度45℃、濃度2.7g/Lのエルゴステロール(ヘキサン、イソプロパノール混合)溶液を内容積500mlのジャケット付き攪拌槽を用い、冷却速度0.2℃/minで回分式冷却晶析してエルゴステロールの回収をおこなつた。回収率は66%であったが仕込み、晶析、ろ過と一連の作業に約5時間を要した。

【0019】(比較例2) 温度45℃、濃度2.7g/Lのエルゴステロール(ヘキサン、イソプロパノール混合)溶液を内容積500mlのジャケット付き攪拌槽を用い、冷却速度0.5℃/minで回分式冷却晶析してエルゴステロールの回収をおこなつた。仕込み、晶析、ろ過と一連の作業時間は約3時間であったが、槽壁面や攪拌翼等への結晶付着が激しく、回収率は20%まで低下した。

#### 【0020】

【発明の効果】ステロール類の精製を簡単かつロスが少なく、工業的に有利に実施できる。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明で用いられる塔型晶析装置の一例

【図1】

